

**Bedeutung und klinische Problematik
seltener Blutfaktorenantikörper am Beispiel
eines weiteren Falles von Anti-Vel**

Martin Ries

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. W. Spann

Abteilungsvorsteher: Professor Dr. med. J. Jungwirth

Bedeutung und klinische Problematik seltener
Blutfaktorenantikörper am Beispiel eines weiteren
Falles von Anti - Vel

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martin Ries

aus

München

1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. J. Jungwirth

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. W. Spann

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1975



Herrn Dr. med. R. Zeitlmann schulde ich für die Überlassung des Falles zur wissenschaftlichen Bearbeitung großen Dank.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. J. Jungwirth für die Ausarbeitung des Themas und die große Unterstützung bei der Untersuchung des beschriebenen Falles.

Allen Mitarbeitern des Serologischen Instituts danke ich für die freundliche Hilfe.

Inhaltsübersicht

=====

Seite

Einführung:	Erforschung der Blutgruppen und Blutfaktoren und klinische Konsequenzen.	1
A:	Die Blutübertragung von der Antike bis zum Jahre 1900	1
B:	Blutgruppen, Blutfaktoren und ihre klinischen Aspekte	2
Teil I:	Übersicht über die beschriebenen Fälle von Anti - Vel	14
A:	Serologisches Verhalten des Antikörpers	14
B:	Genetik und Nomenklatur	15
C:	Abgrenzung des Vel - Antigenes gegenüber anderen Antigenen; Unabhängigkeit der Vererbung	18
D:	Die Art des Antikörpers	19
E:	Entwicklung und Stabilität des Vel - Antigenes	20
F:	Verlauf der Antikörperaktivität	21
G:	Anti - Vel und Schwangerschaft (Morbus haemolyticus neonatorum)	21
H:	Zusammenfassung	22
Teil II:	Der Fall M. L.	24
A:	Anamnese und Nachweis eines Vel - Antikörpers	24
B:	Untersuchungen in der Endphase der bestehenden Schwangerschaft	25
C:	Untersuchungen des Nabelschnurblutes nach der Entbindung	28
D:	Verhalten des Antikörpers im mütterlichen Blut in vergleichenden Paralleltitrationen	29
E:	Darstellbarkeit des Vel - Antikörpers der Patientin M. L.	31
F:	Immunantikörpergruppenzugehörigkeit	33
Schlußteil:	Klinische Aspekte seltener Antikörper mit besonderer Berücksichtigung der Schwangerenbetreuung (Morbus haemolyticus neonatorum); Forderungen für eine sinnvolle Erfassung seltener Blute.	35
A:	Bedeutung für klinische, forensische und Begutachtungs - Medizin, Genetik und Anthropologie	35
B:	Der Morbus haemolyticus neonatorum	36
C:	Betreuung gefährdeter Schwangerschaften	37
D:	Behandlung eines Neugeborenen bei Unverträglichkeiten	39
E:	Möglichkeiten eine Sensibilisierung zu verhindern	39
F:	Schwierigkeiten bei Transfusionen	42
G:	Forderungen für eine weitgehende Vermeidung von Zwischenfällen bei Bluttransfusionen.	42
Zusammenfassung:		45
Literaturverzeichnis:		46

Einführung: Erforschung der Blutgruppen und Blutfaktoren
===== und klinische Konsequenzen

Die Blutübertragung von der Antike bis zum Jahre 1900:

Von den vagen Vorstellungen der frühen mythologischen Zeit bis zur heutigen wissenschaftlichen und therapeutischen Verfahrensweise bildet die Entwicklung der Bluttransfusion eines der faszinierendsten Kapitel der Medizingeschichte.

Schon die Ägypter versuchten, Blut als therapeutisches Agens bei Bädern zur Wiederbelebung und Genesung anzuwenden. Den Römern galt das Blut sterbender Gladiatoren als Jungbrunnen.

Erste echte Therapieefolge konnte man natürlich erst erwarten, als das anatomische Wissen um Gefäßsysteme und Zirkulation den Übergang von der oralen zur intravasalen Blutzufuhr, d.h. zur wirklichen Bluttransfusion, ermöglichte. Nach der Veröffentlichung seiner Theorie der Blutzirkulation durch WILLIAM HARVEY im Jahre 1628 wurden Injektionsexperimente mit verschiedenen Substanzen gemacht.

Authentische Berichte über Bluttransfusionen existieren erst ab der Mitte des 17. Jahrhunderts. Der erste erfolgreiche Versuch einer Transfusion wird 1665 von RICHARD LOWER beschrieben. Er benützte zunächst Gänsekiele, später Silbernadeln, um arterielles Blut eines Hundes in die Vene eines anderen Hundes zu transfundieren.

Etwas später wird von JEAN BAPTISTE DENIS am Hof Louis 15. die erste geglückte Transfusion auf einen Menschen belegt. Bei einem durch wiederholte Aderlässe anämischen Patienten wird nach intravasaler Zufuhr von 1/4 Liter Lammblood eine "bemerkenswerte" Erholung festgestellt. Natürlich bleiben die zu erwartenden Inkompatibilitätsfolgen nicht lange aus, und nach dem fatalen, tödlichen Ausgang einer anderen Transfusion wird DENIS angeklagt, von der medizinischen Fakultät Paris als kriminell abgestempelt und mit Ehrverlust verbannt.

Nachdem kurz darauf in England und schließlich in ganz Europa derartige Transfusionen verboten wurden, ließ das Interesse daran nach, und die Möglichkeit der wissenschaftlichen Verbesserung der Methoden war zunächst einmal vertan.

Erst Anfang des 19. Jahrhunderts ließ der Geburtshelfer JAMES BLUNDELL angesichts der häufigen ernsten Kindbetthämorrhagien diese Therapiemöglichkeit wiederaufleben. Nach vielen Tierexperimenten und der Entwicklung neuer Transfusionsapparate wurden Transfusionen im dritten Viertel des 19. Jahrhunderts immer häufiger durchgeführt. Die wachsenden Erkenntnisse der Physiologie ließen jedoch die Gefahren der Benützung von Tierblut immer deutlicher werden, so daß fast nur noch menschliches Blut Verwendung fand. Trotzdem blieb auf Grund der damals noch nicht deutbaren Inkompatibilitäten die Transfusion ein Glücksspiel, das nur ultima ratio sein konnte, zumal nun auch die ersten Injektionslösungen entwickelt und verwendet wurden, deren Sicherheit und Effektivität in vielen Fällen weit größer waren. (5).

Blutgruppen, Blutfaktoren und ihre klinischen Aspekte.

Erst durch die Entdeckung der Blutgruppen gewann die Bluttransfusion wieder an Bedeutung. Nachdem bereits 1875 LANDOIS festgestellt hatte (RACE und SANGER), daß man eine Verklumpung erhält, wenn man rote Blutkörperchen eines Tieres einer Spezies mit dem Serum eines Tieres einer anderen Spezies mischt, machte LANDSTEINER als erster die Beobachtung einer Agglutination von menschlichen Erythrozyten durch Serum derselben menschlichen Art. Seine Versuche beschränkte er zunächst auf sich und seine Mitarbeiter und 1901 veröffentlichte er in seiner Arbeit ("Über Agglutinationserscheinungen normaler menschlicher Blute", Wien. Klin. Wochenschr. 14, 1132) folgende Ergebnisse:

1. Paul EHRLICH's "Horror autotoxicus" (Ein Mensch kann in seinem Serum keinen Antikörper tragen, der gegen eine Blutgruppeneigenschaft gerichtet ist, die er selbst trägt) wird bestätigt: LANDSTEINER's Blutkörperchen und die seiner Mitarbeiter werden nicht von dem jeweils eigenen Serum agglutiniert.

2. Es finden sich Blutkörperchen, die von keinem der normalen übrigen Seren agglutiniert werden (Blutgruppe "O").
3. Es zeigen sich bei Erythrozyten verschiedener Menschen mit denselben Seren gleiche Reaktionen, was auf gleiche Blutgruppen schließen läßt.

Ein Jahr später wurden von DECASTELLANO und STURLI, Mitarbeitern LANDSTEINER's, Personen gefunden, die keine Serum-eigenschaften besaßen, deren Serum also menschliche rote Blutkörperchen nicht agglutinierte. Nach der von HIRSZFELD vorgeschlagenen Nomenklatur werden diese 4 Blutgruppen mit A, B, O, und AB bezeichnet.

In Abänderung und Verbesserung der Allelenpaartheorie von V. DUNGERN und HIRSZFELD bezüglich der Vererbung der ABO - Blutkörpercheneigenschaften gelang es 1924 dem Mathematiker BERNSTEIN, die Vererbung der ABO - Gruppen zweifelsfrei zu klären und auf die Basis der multiplen Allelie zu stellen. Danach liegen die den Blutgruppenrezeptor an den Erythrozyten bewirkenden Gene an korrespondierenden Stellen zweier homologer Chromosome. BERNSTEIN war es auch möglich, seine Theorie mathematisch zu untermauern und mit den aufgestellten Gleichungen, die auch heute noch ihre Anwendung finden, Berechnungen der Genhäufigkeiten anzustellen.

Außer Acht ließ BERNSTEIN die A - Untergruppen. 1911 berichteten V. DUNGERN und HIRSZFELD, daß durch Absorption von Anti - A - Seren mit bestimmten A - Bluten Agglutinine zurückbleiben, welche noch Blutkörperchen bestimmter A - Träger agglutininieren. Damit waren die ersten A - Untergruppen, nämlich das "starke" A_1 und das "schwache" A_2 gefunden, von denen das A_1 - Gen sich als gesichert dominant über das A_2 - Gen zeigte (THOMSEN, FRIEDENREICH, und WORSAL 1930).

Mit der Entdeckung der ersten Blutgruppen und vor allem ihrer Untergruppen war auch der erste Grundstein gelegt für die Etablierung der Serologie als Teilgebiet der forensischen Medizin. Mit Hilfe von "sog. erweiterten Vaterschaftsgutachten"

beispielsweise konnten und können auf Grund der A - Untergruppen allein Vaterschaften als "offenbar unmöglich" beurteilt und damit praktisch ausgeschlossen werden. (12).

Das Wissen um die ABO - Blutgruppen machte natürlich die vielen Inkompatibilitätsreaktionen bei Bluttransfusionen verständlicher und half in vielen Fällen, sie zu vermeiden. Der einfache Kreuztest mit den in 0,9 %iger NaCl - Lösung aufgeschwemmten Erythrozyten und den verschiedenen Antikörpertragenden Seren ließ und läßt Unverträglichkeiten schon extracorporal sichtbar werden. Heute macht man derartige Untersuchungen, teilweise auch ausgedehnt auf andere Blutgruppensysteme, z.B. folgendermaßen:

Das abzentrifugierte Erythrozytensediment wird 10 %ig mit 1 %iger Kochsalzlösung suspendiert. Von dieser Suspension wird auf eine Tüpfelplatte getropft. Zu jeweils einem Tropfen wird dann das jeweilige Testserum, das die bekannten Antikörper enthält, zugetropft. Inkompatibilität von Erythrozyten und Testserum zeigt sich an der auftretenden Agglutination.

In gleicher Weise ist es natürlich möglich, unbekannte Serumantikörper mit Hilfe von bekannten Blutkörperchen - Aufschwemmungen nachzuweisen. Mit dieser Art der Prüfung läßt sich in den Blutgruppen ABO, MN und P sehr gut arbeiten, da deren Blutkörperchen im Kochsalzmilieu sehr gut reagieren.

Sehr vielfältig sind die Möglichkeiten z.B. die A - Untergruppen isoliert zu gewinnen, sei es durch Absorption der einen Untergruppe, so daß nur noch die andere übrig bleibt (entweder mit entsprechenden Erythrozyten, oder mit Enzymen wie Pepsin), sei es aus Pflanzen direkt, aus Speichel oder Tierextrakten usw. (12).

Lange ist inzwischen die Reihe der entdeckten A - Untergruppen wie auch neuerdings der B - Untergruppen geworden.

Es soll hier lediglich noch eine Besonderheit erwähnt werden, der sog. Bombay - Typ (1951 BHENDE, DESHPANDE, BHATIA, SANGER, RACE, MORGAN und WATKINS), dessen Erythrozyten weder mit

Anti - A, noch Anti - B, Anti - H oder Anti - O reagieren und in dessen Serum sich Anti - A, - B und - H befinden. Grund dafür ist ein genetischer Hemmeffekt (LEVINE, ROBINSON, BRIGGS und FALKINBURG 1955). Dieser Effekt dürfte darauf zurückzuführen sein, daß ein seltenes, rezessives Gen x bei einem Träger homozygot xx vorliegt und in der Lage ist, die Expressivität des entsprechenden Rezeptors an den Blutzellen zu inhibieren. (12).

Dieses Beispiel mag zeigen, wie komplex die Blutgruppenforschung mit der Genetik verbunden ist und welche Schwierigkeiten bei der Beurteilung und Einordnung von Testergebnissen auftreten. Ausgeweitet wird das Gebiet noch in die Anthropologie, wenn versucht wird, rassische Unterschiede zu erklären und Hypothesen über die Entstehung der Blutgruppen und deren Mutationen zu entwickeln. Man kann sogar statistische Unterschiede zwischen den verschiedenen ABO - Blutgruppen feststellen z.B. bezüglich Ca - oder Ulcus - Erkrankungshäufigkeiten oder anderen Erkrankungen. (12).

Interessanterweise lassen sich die ABO - Blutgruppensubstanzen nicht nur in den Blutkörperchen nachweisen, sondern auch in den verschiedensten menschlichen Geweben und in Körperflüssigkeiten, vor allem in Sperma und, bei Sekretoren, im Speichel (1926 YAMAHAMI, LANDSTEINER und LEVINE). (12).

Natürlich waren die Bestrebungen groß, Näheres über Art und Verhalten der ABO - Antikörper zu erfahren. Es stellte sich heraus, daß etwa vorhandenes Anti - A oder Anti - B bei Neugeborenen passiv von der Mutter aufgenommen sein mußte (RACE und SANGER). Erst zwischen dem dritten und sechsten Monat beginnt das Kleinkind eigene Agglutinine zu bilden. Die Stärke des Agglutinins nimmt bis zu einem Maximum zwischen 5 und 10 Jahren rasch zu und fällt dann stufenweise ab. Man kann strenggenommen Anti - A und Anti - B weder als echte Immunantikörper bezeichnen, da sie ja nicht nach einer artifiziellen Stimulation im üblichen Sinn (Transfusion etc.) gebildet werden, noch als natürliche Antikörper, da sie nicht von vornherein vorhanden sind und doch irgendein "Antigen" aus der Umwelt als Anstoß benötigen.

Bis 1927 dauerte es, ehe von LANDSTEINER und LEVINE ein weiteres Blutgruppensystem entdeckt wurde, das MN - System. Bei ihren Versuchen mit Anti - Humanseren von Kaninchen zeigte sich die neue Eigenschaft der menschlichen Erythrozyten. Immunisierung von Kaninchen mit Bluten, die die neue Eigenschaft besaßen, ließ nach Absorption mit nicht merkmalttragenden Blutkörperchen aus dem Serum wieder spezifische Antiseren herstellen. Kaninchen, die mit Erythrozyten immunisiert wurden, die nicht merkmalttragend waren, bildeten einen antithetischen Antikörper. Diese Art der Herstellung von Anti - M - und Anti - N - Seren bei Kaninchen ist auch heute noch die übliche.

Noch im selben Jahr beobachteten LANDSTEINER und LEVINE etwas, was die Bezeichnung "Dosiseffekt" erhielt. Dieses Wort sollte die Erklärung dafür sein, daß Blutkörperchen vom MM - Typ, d.h. mit "doppelter Gendosis", mit Anti - M - Seren deutlich stärker reagieren als Blutkörperchen vom MN - Typ mit "einfacher Gendosis". Gemessen wird dieser Dosiseffekt in sogenannten Scorewerten, die sich aus den Titrationen ergeben.

Einen meist echten "natürlichen" Antikörper, bei dem also kein antigener Stimulus für seine Entstehung nachgewiesen werden kann, entdeckten 1947 WALSH und MONTGOMERY, nämlich Anti - S. Es konnte nachgewiesen werden, daß das S - Antigen bzw. das entsprechende s - Antigen sehr eng mit den MN - Merkmalen vergesellschaftet ist, d.h., daß eine enge Genkoppelung besteht (praktisch kein Crossing over beobachtet). Die Brauchbarkeit des MNSS - Systems für forensische Belange ist hervorragend. Ein Ausschluß mit MN hat den Beweiswert "offenbar unmöglich", genauso wie ABO.

Dasselbe Immunisierungsexperiment LANDSTEINER's und LEVINE's, das 1927 zur Entdeckung des MN - Systems führte, half auch ein weiteres Blutgruppensystem zu entdecken, das P - System. Seine Unabhängigkeit vom ABO -, MN - und später anderen Systemen wurde eindeutig nachgewiesen. Man kann dies sehr gut mit Familienuntersuchungen, bei welchen die Unabhängigkeit aus den Genotypen

der Parental - und Filialgenerationen abgeleitet werden kann. Lange Zeit blieb das P - System ein Einfaktorensystem. Inzwischen wird jedoch auch hier die Zahl der Unterfaktoren immer größer und unübersichtlicher. (12).

Seiner Bedeutung nach rangiert das Rh - System gleich hinter dem ABO - System. Die Gründe dafür, daß dieses Blutgruppensystem einen solchen Widerhall in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit, und nicht nur da, gefunden hat, sind darin zu suchen, daß 1. dieses Blutgruppensystem klinisch von höchster Relevanz ist, zumal für die Pathogenese eines Morbus hämolyticus neonatorum, und daß 2. die Problematik der Vererbung sich hier so schwierig wie bei kaum einem anderen System darstellt. (12).

1940 entdeckten LANDSTEINER und WIENER nach Immunisierung von Kaninchen und Meerschweinchen mit Blutkörperchen von Macacus Rhesus einen Antikörper, der nicht nur mit den Macacus Rhesus - Blutkörperchen sondern - nach Reinigung - auch mit 85 % der Blutmuster von Weißen in New York reagierte. Merkmalsträger wurden als Rh - positiv, Nichtmerkmalsträger als Rh - negativ bezeichnet. WIENER und PETERS fanden noch im selben Jahr nach einer inkompatiblen Transfusion beim Empfänger einen irregulären Antikörper, der identisch mit dem Kaninchen - Rh - Antikörper sein konnte. Dieser Antikörper war auch identisch mit einem 1939 von LEVINE und STETSON gefundenen, aber nicht näher identifizierten Antikörper, der sich ebenfalls in einer Transfusionsinkompatibilität bemerkbar gemacht hatte.

1941 wurde von LEVINE et al. der Zusammenhang zwischen Erythroblastosis foetalis und dem Rhesus - Faktor erkannt, dem folgender Mechanismus zugrunde liegt: Eine Rh - negative (rh) Mutter trägt in utero ein Kind, welches von seinem biologischen Vater den Rh - Faktor geerbt hat, also Rh - positiv (Rh) ist und an seinen Blutkörperchen die Rh - Eigenschaft besitzt. Dieser antigenische Reiz führt bei der rh - Mutter zur Bildung zirkulierender Antikörper gegen die Rh - Eigenschaft des Kindes. Diese Antikörper treten diaplazentar gegen Ende der Schwangerschaft, vor allem aber während der Geburt auf das Kind über.

Es kommt zur Hämolyse und zur mehr oder minder schweren Schädigung, u.U. sogar zum Absterben des Kindes, je nach Antikörpertiter der Mutter. Als Schädigungen im Rahmen einer solchen Erythroblastosis foetalis (Morbus hämolyticus neonatorum) kennt man den Icterus gravis (eventuell Kernikterus), den Hydrops congenitus, die Anaemia congenita, die Dysporia entero - broncho - pancreatica und die Hepato - und Splenomegalia infantum. (12).

Innerhalb von nun gut 30 Jahren ist das Rh - System zu einem riesigen, selbst für Spezialisten kaum noch überschaubaren Gebiet geworden. Hinzu kommen noch Nomenklaturschwierigkeiten. Es sollen daher aus der Fülle nur einige besonders wichtige Dinge herausgegriffen werden, die im Zusammenhang mit der Rh - Forschung auch für die gesamte übrige Serologie große Bedeutung gewonnen haben.

Nach der Theorie von FISHER und RACE ist die Rh - Eigenschaft von wenigstens 3 Genen bestimmt, die sehr eng miteinander gekoppelt sind. Sie werden mit C, D und E, bzw. c, d und e bezeichnet. Da die Rh - Eigenschaft durch 3 Gene bestimmt wird, ergeben sich natürlich sehr viele Möglichkeiten im Genotyp. Wohl ist das entscheidende Gen für die Bestimmung der Rh - Positivität bzw. für die rh - Negativität das D - Gen und 93 % der Morbi hämolytici neonatorum gehen auf eine Inkompatibilität bezüglich dieses Gens zurück, aber immerhin 6 % der Mhn - Fälle werden von den beiden übrigen Genen C und E verursacht, so daß die Kenntnis der Genotypen und aller ihrer Besonderheiten nicht nur von rein theoretischem Interesse ist.

Ein besonders am Rh - System studierter Effekt ist der sogenannte "Positionseffekt", der einen Einfluß auf die Rezeptorstärke ausübt, ähnlich wie das geschehen kann durch einen "Doppeldosiseffekt", "Suppressorgene" und andere derartige Einflüsse. Bei diesem Positionseffekt kommt es für die Manifestationsstärke offensichtlich auf die Lokalisation des das Merkmal bestimmenden Gens im Hinblick auf seine Umgebung an. Beispielsweise erscheint Gen C gehemmt, wenn Gen C und E in

Cis - Position zueinander stehen, d.h. auf demselben Chromosom lokalisiert sind, während Gen E gehemmt erscheint, wenn Trans - Position besteht. Zugrunde liegen könnte diesem Phänomen eine aktivierende Funktion der Genanlage für C für die Ausbildung der E - Eigenschaft, jedoch nur dann, wenn "Cis - Position" besteht, während bei "Trans - Position" E in der Entwicklung gehemmt bleibt.

Auch für "Suppression" wurde im Rh - System ein Beispiel gefunden. 1950/51 beschrieben RACE, SANGER und SELWYN einen Fall, wo sich in dem untersuchten Blut weder ein C - Antigen noch ein E - Antigen fand und dessen Genotyp mit - D - angegeben wurde.

Eine Beobachtung machte bei der Erforschung des Rh - Systems anfangs große Schwierigkeiten. Bei Müttern von Kindern, die an einem Mhn erkrankt waren, konnte im Serum kein Anti - Rh gefunden werden, obwohl sie offensichtlich rh - negativ waren und eigentlich Anti - Rh hätten haben müssen. 1944 zeigte bei DIAMOND eine konzentrierte Globulinlösung eines Rh - Antiserums ein Zonenphänomen und war darüber hinaus in der Lage, ein Serum mit hochtitrigem Anti - Rh - Agglutinin zu inaktivieren. RACE und WIENER gelang es 1944, eine Erklärung dafür zu finden. Das verborgene Anti - D wurde von Race als inkompletter, von Wiener als blockierender Antikörper bezeichnet.

Solche inkompletten oder blockierenden Antikörper treten nach Immunisierungsvorgängen auf und gehören zu den 7 S - Globulinen. Sie sind praktisch gegen alle bisher bekannten Blutgruppen - Antigene gefunden worden. Sie vermögen zwar rote Blutkörperchen in Kochsalzlösung zu sensibilisieren, nicht aber zu agglutinieren.

Den Nachweis für das Vorhandensein des inkompletten Anti - D erbrachte RACE, indem er den inhibitorischen Effekt auf ein agglutinierendes Anti - D zeigte. Werden Rh - positive Zellen in einem Serum suspendiert, das inkomplettes Anti - D enthält,

und die Mischung dann zentrifugiert, die Zellen gewaschen und wieder suspendiert, so können diese Zellen nicht mehr von agglutinierendem Anti - D verklumpt werden. Es liegt eine spezifische Blockierung vor.

BAAR fiel auf, daß inkomplette Rh - Antikörper in Nabelschnurblut von Mhn - Kindern häufiger zu finden waren als die agglutinierenden Rh - Antikörper. Daraus schloß er, daß die Plazentargängigkeit der inkompletten Antikörper größer sein muß.

Es wurden verschiedene Methoden entwickelt, um gerade diese Antikörper deutlich zu erfassen. Die erste ist dadurch gekennzeichnet, daß sogenannte konglutinierende oder kompletierende Substanzen, auch Supplemente genannt, zugefügt werden. Benützt werden Rinder Serum oder Rinderalbumin (WIENER 1945), Gelatinelösung (FISK und MC GEE 1947) oder "Periston" (HUMMEL 1950). Bei der zweiten Methode, eine Agglutination herbeizuführen, werden die Blutkörperchen mit Fermenten oder fermenthaltigen Lösungen, z.B. Cholerafiltraten (PICKLES 1946), Trypsin (MORTON, PICKLES 1947), Papain und besonders Bromelin (PIROFSKY 1959/60), vorbehandelt. Durch die fermentative Veränderung der Erythrozytenoberfläche kommt es zu einer Verminderung der Oberflächenladung und möglicherweise zu einer Volumenvergrößerung, so daß die Rezeptororte auch für die kleinemolekularen Antikörper besser erreichbar sind. (12).

Die für die Serologie wohl bedeutendste Methode wurde 1945 von COOMBS, MOURANT und RACE beschrieben, der indirekte Antiglobulintest, kurz Coombstest genannt: Blutkörperchen, die mit inkompletten Anti - Rh - Seren sensibilisiert wurden, werden vom Serum eines Kaninchens, das vorher gegen Humanglobulin oder Humanserum immunisiert wurde, agglutiniert. Weniger für das Rh - System, als für viele andere Blutgruppenuntersuchungen und für die serologische Routinearbeit ist der Coombstest heute praktisch unentbehrlich. Von besonderer klinischer Wichtigkeit

ist der Test auch in seiner direkten Form, wenn sich damit beispielsweise demonstrieren läßt, daß Nabelschnurblut bereits in utero sensibilisiert wurde.

Bei allen genannten Untersuchungsmethoden muß natürlich immer auf mögliche Fehlerquellen wie Kälteagglutinine, Zonenphänomene, Metallsalze usw. geachtet werden. (12).

Kurz nach Einführung des Antiglobulinverfahrens nach COOMBS brachte das dadurch besonders intensivierte Suchen nach irregulären Antikörpern die Entdeckung des Kell - Systems (COOMBS, MOURANT und RACE 1946). Gerade für den Nachweis des Anti - K eignet sich die indirekte Anti - Humanglobulin - Methode ganz besonders. In diesem Test zeigt sich der Antikörper am besten. Auffällig ist, daß das K - Merkmal in keiner Population der Welt die Häufigkeit von 13 % überschreitet, ja in einigen Rassen (Indianerstämme, Eskimos, Mongolen, einheimische Australier) sogar überhaupt nicht gefunden wird. Es handelt sich also um ein niederfrequentes Merkmal. (12).

Einige Besonderheiten traten bei dem als nächstem gefundenen Lewis - System (MOURANT 1946) auf. Der Lewis - Faktor Le^a zeigt nämlich eine deutliche Beziehung zum Lebensalter. Kinder bis zu 3 Monaten tragen das Merkmal zu 88 %, von 4 - 6 Monaten zu 77 %, von 7 - 11 Monaten zu 46 %, und schließlich sinkt die Agglutinationsrate auf ungefähr 20 % bei Erwachsenen. Nicht minder wichtig war 1948 die Entdeckung GRUBBS, daß alle Nichtausscheider für Gruppensubstanz, also sese - Typen, gleichzeitig Le^a - positiv waren. Damit kann eine einfache Speicheluntersuchung Aufschluß über das Lewis - Merkmal geben.

Die in der Folgezeit entdeckten Blutgruppensysteme Duffy (CUTBUSH, MOLLISON, PARKIN 1950), Kidd (ALLEN, DIAMOND, NIEDZIELA 1951), Diego (LEVINE, KOCH, MC GEE, MILL 1954), Yt^a (EATON, MORTON, PICKLES, WHITE 1956), I (WIENER, UNGER, COHEN, FELDMANN 1956), Auberger (SALMON, LIBERGE, ANDRÉ, TIPPETT, SANGER 1961,

Xg (MANN, CAHAN, GELB, FISHER, HAMPER, TIPPETT, SANGER, RACE 1962) und Dombrock (SWANSON, POLESKY, TIPPETT 1965) seien hier nur mit ihren Entdeckern und in zeitlicher Reihenfolge genannt.

Die bis heute entdeckten Blutgruppen und die noch zahlreicheren Blutfaktoren lassen sich fast nicht mehr überschauen. Trotzdem sind mit Sicherheit noch viele nicht entdeckt, zumal Schwangerschaften und vor allem die immer größer werdende Zahl an durchgeführten Transfusionen eine immer größere Gefahr neuer Inkompatibilitäten in sich bergen. Gerade in dieser Hinsicht seien noch zwei weitere, besonders interessante Gruppen von Blutfaktoren ausführlicher dargestellt.

Bei der ersten Gruppe handelt es sich um die sogenannten "Privat - Antigene". Für die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe ist Voraussetzung, daß 1. die Antigene dominant sind, 2. die Antigene unabhängig von anderen Blutgruppensystemen sind, 3. das Merkmal unter 400 Leuten weniger als einmal auftritt, 4. das Antigen durch einen spezifischen Antikörper definiert ist. Um einen solchen Antikörper und damit das Antigen aufspüren zu können, stehen 2 Möglichkeiten offen: entweder die Testung der Blutkörperchen des Propositus gegen eine Reihe von Antikörpern als selten bekannter Antigene, oder die Testung des Serums des Propositus gegen Zellen, die bekanntermaßen seltene Antigene tragen. Auf diese Weise wurde bis heute eine große Zahl derartiger Privat - Antigene gefunden. (13).

Bei der zweiten Gruppe von Blutfaktoren handelt es sich geradezu um das Gegenstück zu diesen Individualeigenschaften. Es sind dies ubiquitär vorkommende, sog. "Public Antigens" oder "Antigens of high incidence". Diese Bezeichnungen drücken schon aus, daß es sich um Merkmale handelt, die bei der überwiegenden Mehrheit der Bevölkerung zu finden sind. Natürlich muß ihr vererblicher Charakter bewiesen sein (durch 2 Geschwister, denen das Merkmal fehlt). Die Merkmale müssen voneinander serologisch abgegrenzt sein, ebenso wie von den Antigenen, die durch seltene Antikörper der bekannten Blutgruppen definiert sind.

Bei Personen, denen ein solches Antigen fehlt, mag entweder Homozygotie bezüglich eines seltenen Allels des verantwortlichen Gens bestehen oder aber Homozygotie bezüglich der Abwesenheit eines sehr häufigen Allels eines modifizierenden Genes, das für die Produktion des Antigens notwendig ist. In beiden Fällen handelt es sich um einen rezessiven Charakter. (13).

Die vorliegende Arbeit will über einen speziellen Fall aus dieser zweiten Gruppe berichten und seine besondere Problematik beleuchten. Es handelt sich dabei um einen Fall von Anti - Vel.

Teil I: Übersicht über die beschriebenen Fälle von
=====

Anti - Vel

Im Gegensatz zu den "private antigens" ist dieses Antigen bei einem außerordentlich hohen Prozentsatz der Bevölkerung zu finden.

1952 beschrieben SUSSMAN und MILLER erstmalig den bisher unbekannten Blutfaktor Vel in ihrer Arbeit: Un nouveau Facteur Sanguin "Vel". Seither folgten unseres Wissens 24 Beschreibungen weiterer Fälle, von denen nur 6 in Europa aufgedeckt wurden.

Auf die Spur des neuen Antigens kamen SUSSMAN und MILLER seinerzeit auf Grund einer schweren hämolytischen Transfusionsreaktion bei einer 66 - jährigen Ca - Patientin, die bereits zweimal vorher eine Bluttransfusion reaktionslos vertragen hatte. Dem für diese Transfusionsreaktion verantwortlichen Antikörper und dem dazugehörigen Antigen wurde der Name der Patientin "Vel" gegeben.

Serologisches Verhalten des Antikörpers:

Das serologische Verhalten des Vel - Antikörpers wird von den verschiedenen Autoren nicht ganz einheitlich beschrieben. Wohl fällt bei allen der direkte Coombs - Test negativ und der indirekte Coombs - Test positiv aus, aber es zeigen sich z.B. Unterschiede in der Reaktionsweise mit unausgesuchten Bluten. Teils zeigt der Antikörper nur die Fähigkeit zur Agglutination (3, 15, 16, 17, 18), teils jedoch auch hämolytische Aktivität (1, 2, 4, 10, 11, 14). Eine Autoagglutination wird lediglich von SUSSMAN und MILLER (16) beschrieben, und das auch nur bei Temperaturen von 0 Grad Celsius, nicht aber bei 20°C und 37°C.

Die Antikörper - Titer liegen in NaCl - Lösungen zwischen 1 : 4 (16) und 1 : 16 (1, 2, 4, 17), in Plasmaaufschwemmungen zwischen 1 : 16 und 1 : 32 und in Albumin zwischen 1 : 32 (1) und 1 : 128 (16, 17). Im Bromelin - Test werden sogar Titerwerte von 1 : 256 registriert. (17)

Titerbestimmungen bei verschiedenen Temperaturen (0°C , 20°C , 30°C) weisen den "Vel" - Antikörper als Wärme - Antikörper aus.

Die Hämolysefähigkeit des Antikörpers verschwindet nach Hitzeinaktivierung bei 56°C , tagelangem Stehen oder langer Külschranklagerung. Nicht in allen Fällen gelingt es, durch Zusatz von frischem, kompatiblen Serum zum inaktivierten Serum die Hämolysefähigkeit wiederherzustellen (2). Die Bedeutung dieser Tatsache, die sich im Gegensatz zu anderen hämolytischen Systemen befindet, ist ungeklärt.

Genetik und Nomenklatur:

Die hohe Avidität und die hohen Titerwerte machen die Verwendung des Anti - Vel - Serums für Screening - Tests möglich. SUSSMAN und MILLER benutzten 1952 dafür ein 1 : 5 mit Humanplasma verdünntes Serum (16). Sie fanden unter 10 000 geprüften 4 weitere Fälle, von denen das Serumagglutinin völlig adsorbiert wurde. Der indirekte Coombs - Test fiel bei ihnen negativ aus. Ebenso wenig wurden die tryptisinisierten Erythrozyten von dem " Vel" - Antikörper agglutiniert. Aus diesen Ergebnissen ließen sich folgende Genfrequenzen errechnen:

Die Häufigkeit von "Vel" - negativen Personen beträgt 4 auf 10 000, das entspricht 0,04 %. Selbstverständlich muß dabei Homozygotie bezüglich des die "Vel" - Negativität hervorruufenden, rezessiven Genes vorausgesetzt werden, also yy (y = Gen, das die Abwesenheit des Faktors "Vel" determiniert; YY = Gen, das die Anwesenheit des Faktors "Vel" determiniert.) oder $(y)^2$. Nach der üblichen Gleichung: $(Y)^2 + 2Yy + (y)^2 = 1$ ergibt sich weiterhin: Die Häufigkeit der homozygot "Vel" - positiven Personen $(Y)^2 = 0,9604 = 96,04 \%$ und für die heterozygot "Vel" - positiven $2Yy = 0,392 = 3,92\%$.

Daraus ergeben sich wahrscheinliche Paarungshäufigkeiten innerhalb der Bevölkerung wie folgt:

$Yy \times Yy = 0,392 \times 0,392 = 0,138 \%$ aller Verbindungen	= 1 :	725
$2Yy \times yy = 2(0,392 \times 0,0004) = 0,0015 \%$ aller Verb.	= 1 :	70000
$yy \times yy = (0,0004 \times 0,0004) = 0,000016 \%$ aller Verb.	= 1 :	6000000

Während BATTAGLINI et al. (2) und ALBREY et al. (zit. bei 14) zu denselben Zahlen in ihren Massenuntersuchungen kommen, wird von CLEGHORN (zit. bei 13) auf Grund seiner Untersuchungen an 16 548 Engländern die Genfrequenz für y mit 0,0141 und für Y mit 0,9859 angegeben, bzw. die Häufigkeit einer "Vel" - negativen Person mit 0,025 %. Bei SPIELMANN (14) werden 0,035 % bei einem Material von 5 371 Personen angegeben. Das ergibt bei der Summe aller untersuchten Proben eine Häufigkeit von 0,034 % für "Vel" - negative Personen (14), wobei die Schwankungsbreiten in folgenden Bereichen liegen:

für	(Y) ² zwischen 96,04 % und 96,865 %
	2Yy zwischen 3,92 % und 3,11 %
	(y) ² zwischen 0,04 % und 0,025 %

Daraus lassen sich die Mittelwerte berechnen:

für	(Y) ² = 0,96346 = 96,346 %
	2Yy = 0,0362 = 3,62 %
	(y) ² = 0,00034 = 0,034 %

Das Allel y ist demnach nur bei 3,654 % der Bevölkerung vorhanden. Die Frequenz von 99,966 % für das Y - Allel und damit der "Vel" - positiven Personen erweist den Faktor "Vel" als das am häufigsten vorkommende Agglutininogen in der weißen Bevölkerung. Die Frequenz des Faktors liegt noch höher, als die der Faktoren "Cellano" (99,8 %), "hr" (97 %), oder "Co^a" (99,7 %) (13, 16).

Versuche einer Frequenzanalyse, mit allerdings nicht sehr großem Zahlenmaterial bei verschiedenen, nicht weißen Populationen, brachten keinen Aufschluß über rassische Verschiedenheiten, da bis jetzt kein einziger "Vel" - negativer Fall bekannt wurde.

Auf Grund verschieden hoher Titerwerte bei ihren Untersuchungen mit ausgesuchten (als heterozygot "Vel" - positiv vermuteten) und unausgesuchten Blutproben wird von SUSSMAN und MILLER ein Dosiseffekt vermutet (Schwankungen zwischen 1 : 8 und 1 : 128). Wenn man die von LEVINE et al. (10) erstmals erwähnte Nomenklatur benützt, würde das folgendes bedeuten:

Die Titerwerte mit homozygot "Vel" - positiven Blutproben (Ve^aVe^a) liegen höher als die mit heterozygot "Vel" - positiven Proben (Ve^aVe^b).

LEVINE ändert später (11) die genannte Nomenklatur etwas ab: Ve^a wird nach wie vor das Allel genannt, welches das Antigen produziert, das mit dem Anti - Ve^a reagiert. Solange aber kein identifizierender Antikörper bzw. keine identifizierenden Antikörper gefunden werden, kann dem entsprechenden Allel bzw. den entsprechenden Allelen kein Superskript gegeben werden; es wird mit Ve benannt. Diese Nomenklatur ist die bis heute übliche.

Auf Grund seiner umfangreichen Familienuntersuchungen sieht sich LEVINE auch gezwungen, der Hypothese vom Dosiseffekt ganz entschieden entgegenzutreten. Bei zwei Familienmitgliedern werden hohe Titerwerte erhalten, obwohl bei ihnen mit Sicherheit Heterozygotie bezüglich des "Vel" - Antigenes besteht. Als Erklärung für das Phänomen erscheint die Meinung van LOGHEM's und van der HART's als annehmbar, daß die Intensitätsunterschiede bei Ve ($a +$) - Reaktionen evtl. auf Untergruppen basieren, die stärkere als Ve (a_1) und die schwächere als Ve (a_2) bezeichnet.

Diese Beobachtungen stützen sich auf Absorptions - und Elutionsexperimente, wobei das stärker reagierende Blut Ve (a_1) vollständiger, und das schwächer reagierende Blut Ve (a_2) weniger vollständig absorbierte, so daß für Ve (a_1) - Blut noch eine Aktivitätsmöglichkeit blieb. Diese Ergebnisse sind denen ähnlich, die man bei den Untergruppen A_1 und A_2 in der Blutgruppe A erhält. Das untersuchte Material bestand aus 1 204 "Vel" - positiven, von denen 39 schwach reagierten (rechnerisch waren 47 zu erwarten) (van LOGHEM zit. bei 17).

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß eine komplette Absorption des Anti - "Vel" durch potente Seren oft sehr schwierig ist. CLEGHORN fand nach 28 Absorptionen mit "Vel" - positiven Zellen immer noch "Vel" - Antikörper im Serum. (CLEGHORN zit. bei 17).

Eine sichere Aussage, welche der beiden Hypothesen (Untergruppen

oder Dosiseffekt) die wahrscheinlichere ist, kann nicht gemacht werden, zumal es sein kann, daß verschiedene Anti - "Vel" - Seren unterschiedlich sind bezüglich ihrer Möglichkeiten, einen Gendosiseffekt zu zeigen. (17). Die Mehrzahl der Autoren neigt allerdings eher zur Untergruppenhypothese. (1, 14, 18).

Abgrenzung des "Vel" - Antigenes gegenüber anderen Antigenen

Unabhängigkeit der Vererbung:

Die Abgrenzung des "Vel" - Antikörpers von anderen Antikörpern ist bei der Fülle der heute bekannten Blutfaktoren u.U. nicht einfach. Zunächst sollte bei Seren, die mit unausgesuchten Bluten zu einer so großen Anzahl von Reaktionen führen, der Nachweis erbracht werden, daß es sich dabei überhaupt um Antigen - Antikörper - Reaktionen handelt. Beweisend dafür wäre eine Erschöpfung der Agglutinin - Aktivität nach einer Reihe von Absorptionen. (10).

Um die Identität mit anderen Faktoren auszuschließen, wird das Serum gegen Zellen eines möglichst großen Panels getestet, in dem sich die verschiedensten Faktoren befinden, darunter wenn möglich auch Seltenheiten wie - D -, - D -; S^u; O_h (Bombay); Tj^bTj^b; KK usw. (11).

In einer sehr ausführlichen Untersuchung stellten BRADISH und SHIELDS 1959 (4) folgendes fest: Die Zellen ihres Propositus reagieren nicht mit den Anti - Seren Anti - Mi^a, - Vw, - Hu, - He, - C^N, E^w, - V, - Kp^a, - Wr^a, - Be^a, - Rm, - By, - Di^a und 6 anderen unveröffentlichten "Private" - Antikörpern. Dagegen reagieren die Erythrozyten mit folgenden Antikörpern, die mit über 95 % aller roten Blutkörperchen reagieren, nämlich Anti - H, - U, - P P₁ (Tj^a), - Lu^b, - k, - Kp^b, - Yt^a und - f. Derartige Tests schließen die Identität mit einem dieser Antikörper natürlich aus. Ebenso wurde eine Identität mit Anti - c, - I (17), - Sm (1), - Lan und - Ge (1) ausgeschlossen. Der endgültige Nachweis, daß es sich um eine "Vel" - negative Person handelt,

kann letztlich nur mit einem Anti - "Vel" - Serum geführt werden, wenn es damit zu keiner Agglutinations - bzw. Hämolysereaktion kommt.

Nachdem die "Vel" - Negativität einmal festgestellt und gesichert ist, ergeben sich natürlich weitere Fragestellungen. Eine davon ist die nach der Unabhängigkeit des "Vel" - Faktors von anderen Blutfaktoren. Hilfreich für die Lösung dieses Problems sind Familienuntersuchungen, die im Falle des "Vel" - Faktors reichlich durchgeführt werden konnten. So beweisen STICKEL und BROWN (15) die Unabhängigkeit vom ABO -, Sekretor -, Lewis - und Kidd - System; LEVINE et al. (11) die vom MNSS - System. CLEGHORN (zit. bei 17) vervollständigt mit seinen umfangreichen Arbeiten diese Ergebnisse durch die Nachweise, daß "Vel" auch unabhängig vom Lutheran -, Rh - und Duffy - System vererbt wird, und WIENER, GORDON und UNGER (zit. bei 17), daß auch Unabhängigkeit vom Kell - System besteht.

Das einzige Blutgruppensystem, mit dem der "Vel" - Faktor kombiniert sein könnte, ist das P - System. Die Unabhängigkeit von ihm konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden, ist aber nicht ausgeschlossen. (1).

Die Beweisführung ist folgende: Die Eltern einer "Vel" - negativen Person sind im Verhältnis 362 : 3,4 wahrscheinlicher heterozygot Ve^aVe , als homozygot $VeVe$. Unter dieser Voraussetzung müssen zwei oder mehr "Vel" - negative Geschwister das gleiche "Vel" - Negativität - bestimmende Chromosom von jedem Elternteil erhalten haben. Daraus ist zu folgern, daß Gene für ein System nicht mit Genen, die "Vel" - Negativität hervorrufen, verbunden sein können, wenn sich zwei "Vel" - negative Geschwister bezüglich dieser Gene unterscheiden (angelehnt an Cleghorn zit. bei 17). Die Ausnahme davon ist nur bei Verwandtenehe möglich.

Art des Antikörpers:

In allen Arbeiten übereinstimmend tritt der "Vel" - Antikörper nur nach bereits vorangegangenen Bluttransfusionen auf. Es stellt

sich die Frage, ob es sich um einen Immunantikörper de novo oder um einen stärker aktivierten schwachen, natürlichen Antikörper handelt. (10). Für das Vorliegen eines natürlichen Antikörpers "Vel" gibt es bis heute keine Anhaltspunkte. Dagegen sprechen Transfusionsreaktionen nach vorausgegangenen sensibilisierenden Blutübertragungen, bzw. Unverträglichkeitsreaktionen mit Kreuzbluten, und das Fehlen solcher Reaktionen bei noch nie transfundierten "Vel" - negativen Personen spricht eindeutig für einen Immunantikörper. (11, 14, 15, 18).

Entwicklung und Stabilität des "Vel" - Antigenes:

In einer Untersuchung von SUSSMAN (17) an 1 200 Nabelschnurbluten gaben 15 ein negatives Ergebnis mit Anti - "Vel" - Serum. Im Anti - Human - Globulin - Test blieben immer noch 7 negativ, von denen nach drei Jahren schließlich 3 weitere ebenfalls positiv reagierten. Bei SPIELMANN et al. (14) reagieren 2 von 128 Neugeborenen - Blutproben negativ im Kochsalzmilieu, jedoch eindeutig positiv im Coombs - Test. Bei 20 % der Neugeborenen - Blutproben zeigen sich aber deutlich schwächere Reaktionen. Bei 71 Kindern bis zu 12 Jahren finden sich keine negativen Reaktionen mehr und der Prozentsatz schwacher Reaktionen steht in etwa in Einklang mit dem bei Erwachsenen, der bei ungefähr 10 % liegt. (14).

Daraus läßt sich folgern, daß das "Vel" - Antigen bei Geburt nur schwach entwickelt ist. Daher ist bei Kindern mit negativen Reaktionen ein Rückschluß auf "Vel" - Negativität mit der gleichen Vorsicht zu ziehen wie TIPPETT et al. sie beim I - Antigen anraten (TIPPETT zit. bei 17). Die Reaktivität des "Vel" - Antigens nimmt in den ersten Lebensjahren deutlich zu und bleibt dann bis ins Alter gleich. (17).

RACE und SANGER bezeichnen das "Vel" - Antigen nach ihren Untersuchungen allerdings als bei der Geburt gut entwickelt, wenn auch schwächer als bei Erwachsenen (Score - Durchschnittswerte 33 gegenüber 52). CLEGHORN fand das Antigen sogar in Feten zwischen 17 1/2 und 28 Wochen (zit. bei 13).

Übereinstimmend ist die Feststellung, daß bei entsprechender Aufbewahrung die Antigen - Aktivität nahezu stabil bleibt. Bei SUSSMAN (17) zeigt sich nach 4 Wochen Aufbewahrung von "Vel" - positiven Bluten in geronnenem Zustand und bei 4°C nur ein geringer Reaktivitätsverlust, bei Aufbewahrung von gefroren glycerolysierten, "Vel" - positiven und "Vel" - negativen Testzellen, die bei -20°C gelagert und wiederhergestellt werden, kein Reaktivitätsverlust.

Ähnliches wird von BERGMANN und DRESCHER (3) bestätigt: Haltbarkeit bei 4°C mehrere Wochen, bei Tiefkühlung mehrere Jahre. Die Agglutinationsstärke blieb bei ACD - stabilisiertem Blut über 14 Tage, bei Testerythrozyten im Spezialstabilisator über 8 Wochen praktisch unverändert. Nativblutzellen gaben mit dem verwendeten Anti - "Vel" - Serum nach 14 Tagen nur noch fragliche Reaktionen.

Verlauf der Antikörperaktivität:

BATTAGLINI (2) stellt in seiner Arbeit fest, daß die Antikörperaktivität, die bei seinem Fall anfangs sehr stark war (Hämolyse und Agglutination), sehr rasch abnimmt. Nach einem Monat überschreiten die stärksten Reaktionen im Bromelintest nicht einmal Titer von 1 : 4, während andere Techniken nur mehr ganz schwache Agglutinationen zeigen. Die Aktivität ist 3 Monate nach der Identifizierung des Antikörpers gleich Null. ALBREY et al. (1) stellen bei ihrer Patientin eine Abschwächung der Agglutinationsaktivität innerhalb von 3 Monaten nach Entbindung von einem Kind fest.

Anti - "Vel" und Schwangerschaft (Morbus haemolyticus neonatorum):

Die Frage, ob eine Inkompatibilität zwischen einer "Vel" - negativen Mutter mit bereits vorhandenen Antikörpern und einem "Vel" - positiven Feten Anlaß für einen Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn) sein könnte, ist natürlich von größtem Interesse. Bisher wurde nur von 6 derartig gelagerten Fällen berichtet. (1, 3, 14, 17). Keines der eventuell gefährdeten Kinder zeigte irgendwelche Anzeichen eines Mhn.

SUSSMAN (17) berichtet von einer Schwangerschaft, bei der der Fet "Vel" - positiv war, aber einen negativen direkten Antiglobulin - Test hatte, während der indirekte Antiglobulin-Test der Mutter mit 1 : 32 positiv war. Ob Anti - "Vel" intrauterin auf den Fet übertragen werden kann, läßt sich deshalb nicht sagen. Interessanterweise fiel bei der Mutter einige Monate nach der Schwangerschaft der "Vel" - Antikörper - Titer ab.

Daß die Schwangerschaft einen gewissen Einfluß auf den Antikörper - Titer der Mutter hat, scheint sich aus der Arbeit von SPIELMANN et al. (14) zu ergeben: Bei zwei Geschwistern, von denen die eine schwanger ist, verhalten sich die Antikörper - Titer 1 : 64 zu 1 : 8 im Standard - Coombs - Test. 6 Monate später ist der Titer der ehemals Schwangeren auf 1 : 8 abgefallen, während der der Schwester auf 1 : 64 angestiegen ist, nachdem sie kurz vorher eine Entbindung hatte. Offenbar fand während der Schwangerschaft eine Reimmunisierung statt.

Zusammenfassung:

Das zu den "high incidence" gehörende Antigen "Vel" tritt mit einer Häufigkeit von 99,966 % in der weißen Bevölkerung auf.

Avidität und Titerwerte des Anti - "Vel" - Serums sind hoch, bei NaCl - Lösungen bis 1 : 16, bei Albuminaufschwemmungen bis 1 : 128. Die besten Reaktionen werden mit dem Enzymtest erzielt (Bromelin - Test mit Titerwerten bis 1 : 256).

Der "Vel" - Antikörper gehört zu den Wärmeantikörpern. Er zeigt sowohl Agglutinationsfähigkeit als auch teilweise Hämolysefähigkeit, die jedoch nach Inaktivierung nicht immer wiederherzustellen ist durch Zusatz von frischem, kompatiblen Serum.

Auf Grund der Ergebnisse mit unausgesuchten und ausgesuchten Blutproben, bei denen sich unterschiedlich hohe Titerwerte zeigen, muß entweder ein Dosiseffekt oder, wahrscheinlicher noch, die Existenz von Untergruppen angenommen werden, ähnlich denen im ABO - System.

Der Nachweis für die Unabhängigkeit des "Vel" - Faktors von allen anderen Blutfaktor - Systemen konnte nur beim P - System nicht erbracht werden.

Antikörperbildung wurde bisher nur nach vorangegangener Sensibilisierung durch Blutübertragung beobachtet, d.h., der "Vel" - Antikörper ist ein Immunantikörper und kein natürlicher Antikörper.

Ein Mhn auf Grund einer "Vel" - Inkompatibilität wurde bisher nicht gefunden, obwohl eine intrauterine Antikörperübertragung nicht ausgeschlossen werden kann.

Das "Vel" - Antigen ist bei Geburt relativ schwach entwickelt. Seine Reaktivität nimmt in den ersten Lebensjahren zu und bleibt dann bis ins Alter gleich und stabil.

Teil II: Der Fall M. L.

=====

Anamnese und Nachweis eines Vel - Antikörpers:

Bei dem Propositus handelt es sich um eine 1937 geborene Frau (M. L. : Blutgruppe O Rh⁺).

Die Jugendanamnese ist, abgesehen von einer mit 11 Jahren durchgemachten Kinderlähmung, unauffällig. 1965 wurde die Patientin anlässlich einer Extrauteringravidität operiert, wobei eine Bluttransfusion nötig war, die jedoch offensichtlich reaktionslos vertragen wurde. 1967 gebar Frau L. nach einer normalen Gravidität, während der aber keine Antikörperbestimmung durchgeführt wurde, ihr erstes, gesundes Kind. 1968 wurde eine Abrasio wegen Periodenstörungen vorgenommen. Während der zweiten Schwangerschaft im Jahre 1969 ergab die Antikörperbestimmung einen irregulären Antikörper ausserhalb des Rh - Systems (indirekter Coombstest positiv). Die weiteren Untersuchungen, die im Labor Dr. Zeitlmann in München durchgeführt wurden, brachten folgende Ergebnisse:

Antikörpersuchtest (mit Erythrozyten des Ehemannes) negativ.
Indirekter Coombstest (mit Erythrozyten des Ehemannes) negativ.
Ein Kell - Antikörper kommt nicht in Frage, da beide Ehegatten Kell - negativ sind.

Die Differenzierung schien für ein Anti - Lu^a zu sprechen, doch war eine eindeutige Diagnose nicht möglich, da eine schwache Agglutination auch mit anderen Blutkörperchen zu beobachten war.

Wegen dieses irregulären Antikörpers wurde die an sich normal verlaufende Schwangerschaft unter besonderen Kautelen betreut. So wurden in der Klinik mehrmals Amniozentesen durchgeführt, deren Werte tatsächlich an der oberen Grenze der Norm bzw. im Gefahrenbereich lagen. Die Geburt verlief jedoch spontan und ohne Komplikationen. Das neugeborene Mädchen war reif und

lebensfrisch und bot lediglich in den ersten Lebenstagen eine geringe Hyperbilirubinämie (5,5 mg %), so daß ein Blutaustausch nicht erforderlich war.

Während der dritten Schwangerschaft im Jahre 1971 wurde erneut im Labor Dr. Zeitlmann ein irregulärer Antikörper nachgewiesen, dessen Spezifität sich jedoch trotz Anwendung von Spezialuntersuchungen wieder nicht klären ließ.

Eine durchgeführte Immunelektrophorese nach Diffusion polyvalenter Antiseren (Ziege, Pferd), sowie eines oligovalenten, Ig - spezifischen Antiserums (Ziege) gegen die elektrophoretisch aufgetrennten Serumproteine der Patientin, brachten ein regelrechtes Präzipitationsmuster zur Darstellung, dessen Beurteilung Euproteinämie und keinen Nachweis einer Defekt - oder Paraproteinämie ergab.

Die daraufhin vom Labor der Merz und Dade AG in Bern erbetene Spezialuntersuchung ergab dann, daß es sich bei dem irregulären Antikörper um einen Vel - Antikörper handelte.

Der Titer dieses von SUSSMAN und MILLER 1952 erstmals beschriebenen "high incidence" Antikörpers wurde mit 1 : 8 bestimmt.

Im Labor der Serologischen Abteilung des Institutes für Rechtsmedizin der Universität München, wo die weiteren Untersuchungen durchgeführt wurden, konnte ebenfalls die Spezifität des irregulären Antikörpers mit Anti - Vel bei einem Titer von 1 : 16 im indirekten Antihumanglobulin - Test gesichert werden.

Untersuchungen in der Endphase der bestehenden Schwangerschaft:

Die Schwangerschaft verlief in allen Phasen klinisch normal. Lediglich die Amniozentese zeigte wieder pathologische Abweichungen ($\angle E = 0,09$). Es erhob sich nicht zuletzt aus diesem Grund die Frage nach einer möglichen Komplikation der bestehenden Schwangerschaft sowie nach der Bereitstellung entsprechenden, verträglichen Spenderblutes.

Es wurden deshalb verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um eine möglichst optimale Erfassung dieses Antikörpers zu erreichen. Auch die Blutgruppe des Ehemannes wurde bestimmt. In den Hauptblutgruppensystemen bestand Identität mit der Frau, lediglich im Vel - System zeigte sich die erwartete Inkompatibilität. Für die Geburt und eventuell zu beherrschende Komplikationen wurde rein vorsorglich ein Vel - negativer Spender ermittelt, dessen Blut im Bedarfsfalle auf dem Luftwege innerhalb weniger Stunden verfügbar gewesen wäre.

Von Wichtigkeit für nachfolgende Untersuchungen war in erster Linie, daß ein Antihumanglobulinserum (AHG - Serum) gefunden wurde, mit dem sich der Antikörper am besten darstellen ließ. Neben zahlreichen handelsüblichen Seren wurden auch solche eigener Provenienz getestet. Die jeweiligen Reagenzien zeigten dabei erhebliche Unterschiede bezüglich ihrer Reaktivität und differierten in ihren Titerwerten um bis zu drei Stufen. Notwendigerweise mußten die zur Testung vorgesehenen Antihumanglobulinseren (AHG) quantitativ geprüft werden, da ein etwa auftretendes Zonenphänomen u.a. zur Ablesung falsch negativer Reaktionsbilder führen könnte.

Das Serum der Patientin wurde zunächst eine Stunde bei 37°C mit den Erythrozyten des Ehemannes inkubiert. Nach dreimaligem Waschen der Zellsuspension wurden Verdünnungsstufen von 1 : 2 bis 1 : 32 der Antihumanglobulinseren KI, Da, und Hy mit dieser beschickt. Das Reaktionsbild nach 10 Minuten Reaktionszeit ergibt sich aus dem Schema I.

Schema I:

Antihumanglobulinseren:

Erys des Ehemannes inkubiert im Serum der Frau L.	KI	Da	Hy
1 : 2	+++	(+)	++
1 : 4	++	-	++
1 : 8	+	-	(++)
1 : 16	(+)	-	-
1 : 32	-	-	-
Erys Ehemann Leerkontrolle	-	-	-
Ehemann Anti - D	+++	+++	+++
Frau L. Leerkontrolle	-	-	-

Als günstigstes wurde schließlich für die Untersuchung der Neugeborenenblutprobe ein Serum eigener Herstellung (KI) ausgewählt.

Die Geburt selbst verlief ohne Schwierigkeiten. Bereits vier Stunden nach Geburtseinleitung wurde spontan ein 3 300 g schweres, gesundes Mädchen (Apgar 10) geboren. Anzeichen für einen Ikterus waren nicht festzustellen.

Untersuchungen des Nabelschnurblutes nach der Entbindung:

Bei der Untersuchung des kindlichen Nabelschnurblutes brachte der direkte Antihumanglobulintest der Neugeborenenerythrozyten ein negatives Ergebnis. Auch der direkte quantitative Antihumanglobulintest der Neugeborenenerythrozyten (12 Verdünnungsstufen des Serums KI) war negativ. Im Neugeborenen Serum konnten weder Anti - Vel, noch Isoagglutinine des ABO - Systems nachgewiesen werden. Ein Antikörperübertritt von der Mutter auf das Kind hatte also ebenso wie in den bisher beschriebenen, ähnlich gelagerten Fällen, nicht stattgefunden.

Das Ergebnis einer Reihe von Kreuzversuchen ist im Schema II wiedergegeben.

Schema II:

	Ery:			
	Neugeb.	Ehemann	Mutter	Kind F.S. (10 Mon)
Ser: Neugeb.	-	-	-	-
Mutter	++	+++	-	+

Daraus geht hervor, daß das Vel - Antigen bei Geburt und in den ersten Lebensmonaten offensichtlich noch relativ schwach entwickelt ist (besonders Kind F.S.), ein Faktum, welches auch für manche andere Antigene beschrieben ist.

Aus Schema III wird der Verlauf des indirekten Antihuman-
globulintests (Verwendung des Serums KI) mit dem Serum des
Neugeborenen und dem der Mutter ersichtlich.

Schema III:

Indirekter Antihumanglobulintest:

	Serum Neugeborenes: KI
1. Ehemann	negativ
2. Mutter	negativ
	Serum Mutter: KI
3. Ehemann	++
4. Neugeb.	+
5. eigene	-
6. Rh-Sensibil. Ery.	+++

Verhalten des Antikörpers im mütterlichen Blut in vergleichenden
Paralleltitrationen:

Das Verhalten des Antikörpers im mütterlichen Blut wurde durch
vergleichende Untersuchungen zeitlich verschieden entnommener
Blutproben weiter studiert. Die Blutproben wurden zwei Tage
vor der Geburt, unmittelbar vor und nach der Geburt sowie neun
Tage nach der Geburt, entnommen. Die eingefroren gelagerten
Proben wurden gleichzeitig in einem Untersuchungsgang getestet.
Zweck dieser Paralleltitrationen war, eine etwaige Beeinflussung
und Verschiebung des mütterlichen Antikörper - Titters durch die

Schwangerschaft und den Geburtsvorgang deutlich werden zu lassen. Titriert wurden die Serumproben jeweils von 1 : 2 bis 1 : 16. Die Auswertung erfolgte mit dem Antihumanglobulinserum KI (verdünnt).

Das Ergebnis der Untersuchung wird in Schema IV gezeigt.

Schema IV:

Serumprobe vom:		Ablesezeit		
		2'	5'	10'
26.X.	1 : 2	(++)	(++)	++
	1 : 4	-	+	(++)
	1 : 8	-	(+)	+
	1 : 16	-	-	+
28.X. vor d. Geb.	1 : 2	++	++	++
	1 : 4	+	++	++
	1 : 8	-	+	(++)
	1 : 16	-	-	+
28.X. nach der Geb.	1 : 2	+	(++)	++
	1 : 4	(+)	(++)	++
	1 : 8	-	+	++
	1 : 16	-	-	+
5.XI.	1 : 2	+	(++)	++
	1 : 4	(+)	(++)	++
	1 : 8	-	+	++
	1 : 16	-	-	+
Rh - sensibilis		(+++)	+++	+++
Erys				

Aus dem Ergebnis dieser Untersuchung geht eindeutig hervor, daß der Vel - Antikörpertiter bei unserer Patientin durch Schwangerschaft und Geburt nicht verändert wurde, d.h.also, daß der Fetus bei der Mutter keine verstärkte Sensibilisierung bezüglich des Vel - Merkmals hervorgerufen hat, wie man es z.B. bei Rh - Inkompatibilitäten kennt.

Darstellbarkeit des Vel - Antikörpers der Patientin M.L.:

Eine hämolytische Aktivität des Vel - Antikörpers, wie sie in den meisten Fällen bisher beobachtet wurde, konnte im Serum unserer Patientin nicht festgestellt werden. Es fand sich zwar in ihrem Serum ein stark reagierendes Anti - A₁ - Hämolysin mit Titer 1 : 4 bei einem Agglutinationstiter von 1 : 256 für Anti - A₁ und 1 : 128 für Anti B, jedoch wurde keines der zahlreichen getesteten Vel - positiven Blute der Gruppe O hämolytisiert.

Als für die Darstellung des Vel - Antikörpers M.L. weniger geeignet erwiesen sich der Bromelintest, in dem der Antikörper nur leichte bis mittelstarke Reaktionen in verdünntem Zustand zeigte, sowie der Papaintest, in dem sich zweifelhafte bis negative Reaktionen ergaben.

Optimal dagegen reagierte der Antikörper im Antihumanglobulintest. Deshalb wurden auch mit dieser Methode vergleichende Untersuchungen mit Rh -, Vel - und Le^a - sensibilisierten Erythrozyten durchgeführt, wobei dieselben Rh -, Vel - und Le^a - positiven Zellen für alle Ansätze verwendet wurden. Die Versuchsanordnung zu dieser qualitativen Antikörperdifferenzierung im quantitativen AHG - Test (gegen AHG - Serum KI) war wie aus Schema V ersichtlich.

Schema V:

1. Rh-, Vel- und Le^a-positiv. Erys sensibilis. mit Anti-D (Ju 1:16)
2. " " " " " mit Anti-Vel (M.L.)
3. " " " " " mit Anti-Le^a (Mitka)

AHG - Serum KI

1:

	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1 024	
1.	-	+	++	+++	+++	+++	+	+	(+)	+	-	Anti-D
2.	+++	+++	(++)	+	+	-	-	-	-	-	-	Anti-Vel
3.	+	?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Anti-Le ^a

Dieser Reaktionsbefund im indirekten quantitativen AHG - Test weist auf erhebliche qualitative Unterschiede innerhalb der Immunantikörper verschiedener Spezifitäten hin. Da sich bei den Rh - Antikörper-beladenen Zellen ein ausgeprägtes Zonenphänomen bis 1 : 64 zeigt, würden bei einer optimalen Gebrauchsverdünung von 1 : 32 wohl Rh - Antikörper erfaßt werden, nicht aber Vel - und Le^a - Antikörper, da die Vel - sensibilisierten Zellen, die optimal in den ersten Verdünnungsstufen bis 1 : 8 des AHG - Serums reagieren, in den für Rh - Antikörper optimalen Verdünnungsstufen nur mehr zweifelhafte bis negative Reaktionen ergeben (ebenso bei Le^a - sensibilisierten Zellen). Bei alleiniger Anwendung der für Rh - Antikörper optimalen Technik würden also für Vel - und Le^a - Antikörper falsch negative Reaktionsbilder resultieren. Dieser Versuch veranschaulicht, wie wichtig es ist, orientierende Vorversuche für die günstigste Nachweisbarkeit seltener Immunantikörper durchzuführen und so auch geeignete Testseren auszuwählen.

Immunantikörpergruppenzugehörigkeit:

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Ursache der unterschiedlichen Verhaltensweise zwischen Anti - Vel und Anti - Rh demonstriert. Nach dem bisher festgestellten, unterschiedlichen serologischen Verhalten dürften diese Immunantikörper verschiedenen Klassen angehören. Zur Klärung dieser Frage diente folgender Versuchsansatz:

Vel - und Rh - positive Erythrozyten wurden mit dem Serum M.L. inkubiert, ähnlich der Technik zur Herstellung Rh - sensibilisierter Zellen für den Coombstest. Nach dreimaligem Waschen wurde diese Zellsuspension parallel gegen fallende Verdünnungsreihen von Anti - Ig^M, Anti - Ig^A, Anti - Ig^G und dem von uns schon früher verwendeten AHG - Serum KI getestet. Zur Kontrolle wurden gleichzeitig dieselben Erythrozyten (mit Anti - D sensibilisiert) gegen das von uns hergestellte AHG - Serum KI titriert. Die Auswertung der einzelnen Reaktionsansätze ergab sich aus Schema VI.

Die Auswertung zeigt, daß eine Reaktion lediglich mit Anti - Ig^A - Serum eintritt, während Anti - Ig^M - und Anti - Ig^G - Seren keinerlei Wirkung erkennen lassen. Gleichzeitig findet sich eine starke Reaktion mit dem AHG - Serum KI, ein Beweis, daß dieses neben einer starken Anti - Ig^G - Fraktion eine schwächere Anti - Ig^A - Fraktion enthält. Die Wirksamkeit dieses Serums gegen Ig^G - Immunantikörper kann durch Beschickung mit Rh - Antikörpern beladenen Erythrozyten demonstriert werden. Dasselbe Reaktionsbild zeigt sich bei der Verdünnungsreihe des Anti - Ig^G - Serums bei nachträglicher Beschickung mit Rh - Antikörper-sensibilisierten Zellen.

Schema VI:

		1:										
		2	4	8	16	32	64	128	256	1024	2048	4096
Erys im Serum												
M.L. sensib.												
1	Ig ^M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Ig ^A	++	+	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Ig ^G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	KI	++	++	++	++	+	-	-	-	-	-	-
5 Erys												
Anti - D sens.		+	(++)	++	+++	+++	(+++)	++	++	+	+	-

Schlußteil: Klinische Aspekte seltener Antikörper mit besonderer
===== Berücksichtigung der Schwangerenbetreuung (Morbus
haemolyticus neonatorum); Forderungen für eine
sinnvolle Erfassung seltener Blute

Bedeutung für klinische, forensische und Begutachtungs - Medizin,
Genetik und Anthropologie;

Der hier berichtete Fall eines weiteren "Vel" - Antikörpers zeigt in eindrucksvoller Weise, welche Schwierigkeiten dem Serologen die Identifizierung eines derartigen Blutfaktors machen kann und welche Probleme für die Klinik daraus erwachsen, zeigt aber auch, welche Bedeutung die allgemeine und spezielle Serologie für die klinische Beurteilung eines solchen Falles hat.

Vor einer abschließenden Betrachtung der speziellen klinischen Aspekte sei noch einmal auf die großen Fortschritte der Serologie auf den Gebieten der forensischen und Begutachtungs - Medizin, der Genetik und der Anthropologie hingewiesen:

Während vor ca. 20 Jahren bei alleiniger Verwendung von ABO - und MN - System die Vaterschaftsausschlußchance nur 30 % betrug, beträgt diese Chance für Nichtväter, bei Zugrundelegung aller in der Forensik heute voll anerkannten Blut - und Serumgruppensysteme und -merkmale, gegenwärtig etwa 92 % und dürfte sich wohl bald auf 99 % erhöhen lassen. Andererseits ist man heute bereits in der Lage, den wirklichen Vater in 10 % bis 20 % der Fälle mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99,8 % herauszufinden, was gerade im Zusammenhang mit dem neuen Gesetz, welches das Recht des unehelichen Kindes regelt, von eminenter Bedeutung ist. Auch hier dürften sich die Prozentzahlen noch erheblich verbessern. (SPIELMANN: Deutsches Ärzteblatt 19, 1973, Blutgruppen und Vaterschaft)

Mikroanalysiermethoden befähigen die Serologen, den Kriminalisten wertvolle Dienste bei z.B. Blut - oder Spermaspurenuntersuchungen zu leisten. Selbst aus winzigsten Mengen kann man heutzutage

Aufschlüsse über Blut - und Serumgruppeneigenschaften erhalten. Die Effektivität der Blutgruppendifferenzierung bei der Unterscheidung zwischen Individuen innerhalb einer Rasse, ist nicht zu unterschätzen, wenn sie auch bei weitem noch nicht so groß ist, wie die von Fingerabdrücken. (13).

Für die Genetiker sind die menschlichen Blut - und Serumgruppen bestens geeignet für Vererbungsstudien, denn sie erfüllen völlig die dafür notwendigen Kriterien: Die Merkmale sind umweltstabil, d.h., sie behalten unverändert ihren Charakter das ganze Leben, unbeeinflusst von Klima, Krankheit, Alter usw. Die Gesetzmäßigkeiten ihrer Vererbung lassen sich leicht erfassen und sind reproduzierbar. (PROKOP 12, RACE und SANGER 13). Zwei Aspekte sind für den Genetiker beim Studium der Blutgruppen von Interesse: 1. Phänomene innerhalb eines Blutgruppensystems, wie "Positions" - und "Dosis" - Wirkung oder z.B. Genkoppelung. 2. Die Verwendung der Blutgruppen als Chromosomenmarkierer beim sogenannten "mapping", der Erstellung von Karyogrammen bzw. Chromosomenkarten. (PROKOP 12, BOORMANN und DODD: Blutgruppenserologie).

Selbstverständlich erhalten auf Grund der Ergebnisse der genetischen Forschung auch die Anthropologen immer wieder neues Material für ihre Untersuchungen, aus denen sich neue Erkenntnisse für die Beurteilung der Rassen und ihrer Beziehungen zueinander ergeben.

Der Morbus haemolyticus neonatorum:

Im folgenden seien die in unserem "Vel" - Fall zur Debatte stehenden Probleme der Blutgruppen und ihrer Antikörper bezüglich Schwangerschaft und etwaigem Morbus haemolyticus neonatorum näher erläutert.

Der Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn) wird durch mütterliche Antikörper verursacht, die mit den Erythrozyten des Fetus unvertäglich sind. Dadurch, daß diese Antikörper in der Lage sind,

die Plazenta zu passieren, vermögen sie auf die kindlichen Erythrozyten einzuwirken und sie und auch das fetale Gewebe zu schädigen. Der Rh - Antikörper Anti - D ist in über 95 % der Fälle auslösende Ursache der Erkrankung. In ca. 5 % der Fälle wurden andere Blutgruppen - Antikörper als ursächlich nachgewiesen. Diese Antikörper gehören alle der Ig - G - Globulinfraktion an, welche als einzige in der Lage ist, die Placenta zu passieren.

Als Erscheinungsformen der Fetalerkrankung kennen wir:

- 1) den Ikterus gravis, die schwere Gelbsucht auf Grund einer sehr starken Vermehrung des Bilirubinspiegels, mit seiner schlimmsten Folge, dem Kernikterus in 12 % der Fälle.
- 2) den Hydrops congenitus
- 3) die Anaemia congenita
- 4) die Dysporia entero - broncho - pancreatica
- 5) die Hepato - und Splenomegalia infantum. (12).

Anders, als bei verschiedenen Tierspezies, bei denen das neugeborene Tier erst durch Kolostrum und Milch Antikörper erhält, geht der Weg der Antikörperübertragung beim Menschen über die Placenta, so daß bereits der Fet eventuellen Noxen ausgesetzt sein und intrauterin erkranken kann. Ist also jene Konstellation gegeben, daß der Fet ein Gen aus dem Erbgut des Vaters erhalten hat, welches die Mutter nicht besitzt, so kann die Mutter dagegen Antikörper produzieren, die jedoch vielfach erst am Ende der Schwangerschaft oder während des Geburtsaktes in den kindlichen Kreislauf gelangen. Die serologische Diagnose eines solchen Vorganges gelingt mit Hilfe des direkten Coombstestes, mit dem sich die Beladung der kindlichen Erythrozyten mit den von der Mutter stammenden, inkompletten Antikörpern nachweisen läßt. (8).

Betreuung gefährdeter Schwangerschaften:

Die Prognose eines Falles von Mutter - Kind - Inkompatibilität bezüglich eines Blutfaktors, dessen Antikörper placentargängig ist,

hängt zu einem nicht unbedeutenden Teil von der Schwangerenbetreuung und der antenatalen Erforschung der Gegebenheiten mit einer möglichst exakten Diagnosestellung ab. Beispielsweise wird von FREDa und Mitarbeitern einem Kollektiv von 508 an Erythroblastose erkrankten Feten und Neugeborenen, deren Mütter sich während der Schwangerschaft nicht in adäquater ärztlicher Kontrolle befanden, mit einer perinatalen Mortalität von 30 % (21 % intrauterin, 9 % post partum) ein anderes Kollektiv von 211 ebenfalls an Erythroblastose erkrankten Kindern gegenübergestellt, deren Mütter rechtzeitig während der Gravidität in eine Spezialklinik überwiesen wurden. Hier betrug die perinatale Mortalität nur 9 % (7 % Totgeburten).

Entscheidend für derartige Erfolge sind eine sorgfältige geburts-hilfliche Anamnese unter besonderer Berücksichtigung früherer Erythroblastose-erkrankter Kinder oder Transfusionen, Blutgruppenbestimmung auch beim Ehemann speziell auf Rh - Genotyp, Antikörpersuchtests und Bestimmungen etwaiger Titerveränderungen während der Schwangerschaft bei der Graviden. Nicht vergessen sei bei den antenatalen Untersuchungen im Verdachtsfalle die regelmäßige, amnioskopische Überwachung der immunisierten Schwangeren. Sie bietet bei Durchführung spätestens ab der 36. Woche in zweitägigen Abständen die Möglichkeit, eine Gefährdung des Feten durch gelbliche oder grünliche Verfärbung des Fruchtwassers durch Mekonium eventuell rechtzeitig zu erkennen und helfende Maßnahmen einzuleiten.

Noch zuverlässigere Aussagen über eine Gefährdung des Feten sind mit der spektrometrischen Fruchtwasseruntersuchung möglich. Durch transabdominelle Amniozentese wird mit einer dünnen Lumbalpunktionss-nadel Fruchtwasser gewonnen. Sie sollte in entsprechend gelagerten Fällen zwischen der 30. und 34. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden und in ein - bis dreiwöchigen Abständen wiederholt werden. Im Spektrometer ergibt sich bei einem Morbus haemolyticus neonatorum bei 450 nm ein charakteristischer Gipfel, bedingt durch ein pathologisches Pigment (wahrscheinlich Bilirubin) im Gegensatz zur linearen Kurve beim Normalfall. Der Wert dieser Untersuchung

liegt auf der Hand, nachdem die meisten Autoren darin übereinstimmen, daß sowohl beim Morbus haemolyticus als auch bei der Hyperbilirubinaemie ohne Inkompatibilität die Höhe des Bilirubinspiegels und die Gefahr der zerebralen Schädigung des Kindes in etwa parallel gehen. (9). Immerhin gelingt in 80 % der Fälle eine einigermaßen exakte Beurteilung des Schweregrades der Erythroblastose.

Da eine gezielte Therapie bei Immunisierungsvorgängen zwischen Mutter und Kind bis heute ante partum nicht möglich ist, muß in entsprechenden Fällen wohl die vorzeitige Schnittentbindung erwogen werden.

Behandlung eines Neugeborenen bei Unverträglichkeiten:

Für die Behandlung eines Neugeborenen bei Unverträglichkeiten vor allem im Rh - System kommt nach absoluter Indikationsstellung durch den positiven Coombstest nur die Austauschtransfusion in Frage. Sie soll im wesentlichen zwei Aufgaben erfüllen, nämlich in erster Linie einem Kernikterus vorbeugen und zweitens die haemolytische Anaemie des Kindes wirksam bekämpfen und der Ausfuhr der mütterlichen Antikörper dienen. Bei der Auswahl geeigneter Blutkonserven ist davon auszugehen, daß nicht nur die Antikörper entfernt, sondern auch Blutkörperchen zugeführt werden müssen, die von den Antikörpern nicht angegriffen werden. So verwendet man z.B. bei Rh - Inkompatibilität immer rh - negatives Blut für den Austausch. Eventuell kann bereits eine intrauterine Bluttransfusion in das Abdomen des Feten das Leben des Kindes retten. (

Möglichkeiten eine Sensibilisierung zu verhindern:

Während wir uns bisher damit beschäftigt haben, was im Falle einer bereits eingetretenen, Kind-schädigenden Sensibilisierung der Mutter an therapeutischen Maßnahmen zur Verfügung steht, wollen wir uns nun mit dem Problem einer eventuell möglichen Verhinderung einer derartigen Sensibilisierung auseinandersetzen.

Hat die Mutter nämlich erst einmal Antikörper in stärkerem Ausmaß gebildet und ein Kind mit einer hämolytischen Erkrankung geboren, dann werden auch weitere Kinder durch solche Antikörper geschädigt werden, sofern der Ehemann homozygot ist. Voraussetzung für eine möglichst weitgehende Vermeidung von Sensibilisierungen ist eine eingehende Schwangerenvorsorge nicht nur mit den erwähnten klinischen Untersuchungen, sondern auch mit einer sorgfältigen serologischen Labordiagnostik.

Die labortechnische Überwachung einer jeden Schwangeren sollte schon bei der Erstuntersuchung einsetzen mit einer Blutgruppen- und Rh - Faktor - Bestimmung, sowie einem Routinetest auf atypische Antikörper. Bei positivem Ergebnis sollte man sich bemühen, auch Aufschluß über den Genotyp der Patientin sowie ihres Ehemannes zu erhalten. Ausserdem muß eine Antikörpertiterbestimmung durchgeführt werden, deren Ergebnis Grundlage für weitere Kontrollbestimmungen im Verlauf der Schwangerschaft ist.

Die Bestimmung der Rh - Genotypen von Patientin und Ehemann ist auch bei Fehlen von Antikörpern zu fordern, wenn auf Grund der Anamnese Verdacht auf Erythroblastose besteht. Im siebenten Gravitätsmonat sollte erneut eine Routineuntersuchung auf atypische Antikörper mit Titerbestimmung durchgeführt werden.

Nach der Entbindung werden alle Nabelschnurblutproben im direkten Coombstest geprüft und bei eventuell notwendigen Transfusion die Spenderblutkörperchen mit dem mütterlichen Serum gekreuzt. (6).

Wenn bei der Routineuntersuchung auf atypische Antikörper das mütterliche Serum mit sogenannten "antigenreichen" Testblutkörperchen (es handelt sich dabei um einen Pool von Testblutkörperchen mit den klinisch wichtigsten Antigenen) im Enzym - und indirekten Coombstest bzw. im Enzym - Coombstest ein positives Ergebnis vorliegt, so bedeutet das zunächst nur, daß irgendein oder irgendwelche irregulären Antikörper vorhanden sind. Für den Serologen ergibt sich danach die schwere Aufgabe der Antikörperdifferenzierung, mit anschließender Titerbestimmung. Ganz besondere Schwierigkeiten bestehen dabei für Antikörper wie das oben beschriebene Anti - Vel und ähnliche, sehr seltene Antikörper, nicht

zuletzt deshalb, weil geeignete Testseren so selten und nur in einigen wenigen Speziallaboratorien auf der Welt vorrätig sind.

Von weitreichender Bedeutung ist auch der Versuch der Serologen, nachzuweisen, ob es sich um einen plazentargängigen oder einen nicht plazentargängigen Antikörper handelt, weil sich daraus Rückschlüsse auf eine eventuelle Schädigung des Kindes ergeben.

Bei bereits sensibilisierten Frauen ist es für eine Verhinderung der Antikörperbildung natürlich leider zu spät, so daß weiterhin nur geburtshilfliche und pädiatrische Maßnahmen bleiben. Anders ist es dagegen in den Fällen, wo die Blutgruppenkonfiguration von Frau und Mann im Zuge der Vorsorgeuntersuchungen bekannt ist, so daß man auf die Blutgruppenkonfiguration beim Kind mit einiger Wahrscheinlichkeit schließen kann und auch darauf, ob vielleicht eine Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind bestehen und es zu einer Sensibilisierung der Mutter kommen kann. Besonders gefährdet sind in dieser Beziehung die Verbindungen einer rh - negativen Mutter mit einem Rh - positiven Vater. Immerhin kommt es bei etwa 9 % - 10 % solcher Frauen zu Sensibilisierung, wobei bekanntlich eine ABO - Inkompatibilität zwischen Mutter und Fetus stark hemmend wirkt.

Da die fetalen Blutkörperchen oft erst während der Entbindung in den mütterlichen Kreislauf übertreten, besteht die Möglichkeit, eine Antikörperbildung bei der Mutter zu verhindern, indem man entsprechende Immunglobuline spritzt, welche die eingedrungenen kindlichen Erythrozyten rasch eliminieren. Neben diesen einfachen Immunglobulinen, die aus einem Pool von 2 000 - 3 000 Spenderbluten oder mehr gewonnen werden, gibt es auch noch die sog. Hyperimmunglobuline, die aus dem Blut sensibilisierter Frauen oder Männer mit möglichst hohem Antikörpertiter gewonnen werden. Da es noch kein Anti - D - Immunglobulin gibt, das die Plazenta nicht passieren kann, ist eine Sensibilisierungsprophylaxe bei Frauen, bei denen kindliche Erythrozyten schon intrauterin eingeschwemmt werden und zur Sensibilisierung führen, nicht mehr möglich, da es zu einer zusätzlichen Schädigung des Kindes kommen würde.

Schwierigkeiten für eine Sensibilisierungsprophylaxe macht ausserdem die Auffindung einer ausreichenden Zahl von Personen mit genügend hochtitrigen Antikörpern als Blutspender, um aus ihrem Blut Immunglobuline herzustellen. Dies sind spezielle Probleme der großen Blutbanken. (6). Darauf soll im weiteren noch näher eingegangen werden.

Schwierigkeiten bei Transfusionen:

Bekanntermaßen kommt es zu Sensibilisierungsvorgängen nicht nur bei Inkompatibilitäten zwischen Mutter und Fetus, sondern vor allem auch durch Transfusionen inkompatibler Blute. Entweder kommt es bei solchen Übertragungen sofort oder nach mehreren folgenden Übertragungen zu Reaktionen beim Empfänger. Die klinischen Symptome reichen von Schüttelfrost, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Beklemmungsgefühl über der Brust, Hitzegefühl, Kreuz- und Lendenschmerzen, über Anzeichen von Kollaps, kalter und feuchter Haut, Cyanose, schwachen Puls und niedrigen Blutdruck schließlich zu späterer Haemoglobinurie, Gelbsucht und Oligurie, ja sogar Anurie. Nicht selten kann es nach solchen Transfusionszwischenfällen zu tödlichen Verläufen kommen.

Forderungen für eine weitgehende Vermeidung von Zwischenfällen bei Bluttransfusionen:

Um derartige fatale Reaktionen möglichst auszuschließen, muß eine peinlichst genaue Blutgruppenanalyse sowohl des Empfängers als auch des Spenders, sowie unmittelbar vor einer Übertragung eine sorgfältige Kreuzprobe durchgeführt werden. Leider ist es trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen noch immer nicht möglich, Transfusionszwischenfälle zu vermeiden, geschweige denn Sensibilisierungen. Heimtückischerweise werden solche Sensibilisierungen nicht selten erst dann erkannt, wenn es, eben auf Grund dieser Sensibilisierung, bereits zu einer der oben genannten Komplikationen gekommen ist.

Immer wieder kommt es zu Blutübertragungszwischenfällen, bei denen der Serologe bei der Erforschung der Ursachen vor große Schwierigkeiten gestellt ist. Viele dieser Reaktionen waren der Anlaß für die Entdeckung eines neuen Blutfaktors. Die Probleme stellen sich hier ähnlich wie bei Schwangerschafts-inkompatibilitäten. Es müssen regelrechte Antikörpersuchtests und mühselige Antikörperidentifizierungen durchgeführt werden.

Alle diese Schwierigkeiten zu meistern und verbesserte Untersuchungsbedingungen im Interesse der Patienten zu schaffen, muß Ziel einer breitangelegten, wenn möglich internationalen Zusammenarbeit der vielen Laboratorien und vor allem der Blutbanken sein. Aufgabe der Blutbanken ist in erster Linie die Beschaffung und Bereitstellung von Bluten für eventuelle Bedarfsfälle. Um auch für seltene und seltenste Ausnahmen, wie es beispielsweise die "Vel" - Fälle sind, gerüstet zu sein, sollte unbedingt auf nationaler und internationaler Ebene eine Liste mit allen verfügbaren seltenen Spendern geführt werden! Jeder neu aufgetretene Fall einer seltenen Blutgruppenkonstellation sollte nach genauer Testung ebenfalls in diese Liste aufgenommen werden! Dies gilt ganz besonders für Patienten, die Antikörper gegen ein "high incidence" Gen besitzen. Als Antikörper wären hier Anti - I, Anti - Vel, Anti - $P_1 P_1^K(Tj)$, Anti - Yt^a , Anti-U, Anti - Ge, Anti - Ku, Anti - Kp^b , Anti - k, Anti - Lu^b und Anti - Js^b zu nennen. Ebenso müssen Patienten vom Bombay - Typ, Jk (a-b-), Lu (a-b-) oder Rh null einbezogen werden. Insgesamt kann man sagen, daß phänotypische Blutkombinationen mit einer Frequenz von weniger als 2 % in diese Liste seltener Spender aufgenommen werden sollten. Je seltener natürlich die Kombination, desto wertvoller der Spender. Eine weitere Forderung bezüglich dieser Spender ist ihre, wenn möglich lochkartenmäßige Erfassung, damit im Notfall geringstmögliche Zeit verlorenggeht, bis eine Blutkonserve erhalten werden kann, falls eine solche nicht bereits tiefgefroren in einer Blutbank vorrätig ist.

Zweite Aufgabe der Blutbanken mit ihren Laboratorien soll es sein, andere Stellen, die für klinische Zwecke Bedarf haben, mit Erythrozyten und Antikörpern für ihre Studien zu versorgen, bzw. in die Suche nach seltenen Antikörpern mit ihren ganzen labortechnischen Möglichkeiten helfend einzugreifen.

Die Laboratorien sollten, wenn sie auf seltene Blutkonstellationen stoßen, im Einverständnis mit den Probanden ihre Ergebnisse weiterleiten zur Vergrößerung des Stammes der potentiellen Spender an den Blutbanken!

Alle damit Befassten sollten auch darauf achten, daß in vielen Fällen eine Familienuntersuchung nützliche Ergebnisse bringen kann, beispielsweise einen weiteren "Vel" - negativen neben dem Propositus, so daß sich eventuell schon daraus Aspekte für eine notwendige Transfusionstherapie ergeben könnten.

So wünschenswert eine gute Zusammenarbeit aller großen Institute national und international auf dem Gebiet der Bluttransfusionsforschung - und praktik ist, so wichtig ist auch die Arbeit kleinerer Laboratorien bei der Entdeckung und eventuellen Identifizierung irregulärer Antikörper auf Grund der von den Ärzten eingeschickten, zum Antikörpersuchtest bestimmten, Blutproben. Sehr wichtig ist aber auch, daß die seltenen Merkmalsträger ihr Blut zur Verfügung stellen. Nicht umsonst hat Dr. Tibor J. GREENWALT für die rare donor identification card der American Association of Blood Banks den Satz geprägt: "Rare Donors Need Rare Friends !"

Zusammenfassung:

Bei einer 1937 geborenen Frau (2 Para) mit Transfusionsanamnese wird anlässlich eines Schwangerschafts - Antikörpersuchtests ein irregulärer Antikörper gefunden und als Anti - VEL identifiziert. Trotz des Antikörpers normale Geburt eines völlig gesunden, nicht ikterischen Mädchens (Apgar 10).

Untersuchungsergebnisse:

Titer des Antikörpers 1 : 16.

Auswahl eines geeigneten Testserums: Quantitative Prüfung verschiedener Antihumanglobulinseren.

Direkter AHG - Test mit Neugeborenenerythrozyten: negativ.

Direkter quantitativer AHG - Test mit Neugeborenenerythrozyten (12 Verdünnungsstufen): negativ.

Kein Antikörperübertritt von Mutter auf Kind.

Schwach entwickeltes Antigen bei Geburt und in den ersten Monaten.

Indirekter AHG - Test mit Neugeborenen Serum: negativ
mit Serum der Mutter : positiv.

Keine Titerbeeinflussung durch die Schwangerschaft.

Keine hämolytische Aktivität des Antikörpers.

Bromelintest zur Darstellung weniger geeignet, Papaintest ungeeignet.

Anti - VEL der Immuantikörpergruppe Ig^A zugehörig.

Diesen Untersuchungsergebnissen wird eine kurze Geschichte der Transfusion und der Erforschung der Blutgruppen und Blutfaktoren samt deren klinischen Aspekten, sowie eine Übersicht über die bisher beschriebenen Fälle von Anti - Vel vorangestellt.

Ein weiterer Teil der Arbeit ist der Schwangerenbetreuung besonders im Zusammenhang mit Inkompatibilitäten sowie Forderungen für eine sinnvolle Erfassung seltener Blute gewidmet.

Literaturverzeichnis:

=====

1. ALBREY, I.A., MC CULLOCH, W.I. and SIMMONS, R.T.:
Inheritance Of The Vel Blood Group In Three Families.
The Medical Journal Of Australia: 662 - 665 (1965).
2. BATTAGLINI, P.F., RAUQUE, I., BRIDOUNEAU, C., SALMON, C.
et NICOLI, R.M.: Etude du facteur VEL dans la population
marseillaise à propos d' un cas d' immunisation anti - Vel.
Proc. 10th Congr. int. Soc. Blood Transf., Stockholm:
309 - 311 (1964).
3. BERGMANN, H. und DRESCHER, K.H.: Die klinische Bedeutung
der Anti - Vel - Antikörper. Ergebnisse der Bluttransfusions-
forschung XI (1971).
4. BRADISH, E.B. and SHIELDS, W.F.: Another Example Of Anti -
Vel. Amer. J. of clin. Path. 31: 104 - 106 (1959).
5. Encyclopaedia Britannica Band 3: Blood Transfusion.
807 - 809 (1964).
6. GATHOF, A.G.: Erythroblastosevorsorgeuntersuchung und
Verhinderung der Sensibilisierung mit Immunglobulinen.
"Monatskurse für ärztliche Fortbildung" 17, 348 - 370 (1967)
Sonderdruck CILAG - CHEMIE
7. HÖVELS, O. und ALBRECHT-BELLINGRATH, W.: Morbus haemolyticus
neonatorum aus der Sicht des Kinderarztes.
"Monatskurse für ärztliche Fortbildung" 17, 348 - 370 (1967).
Sonderdruck CILAG - CHEMIE
8. HOLLÄNDER, L.P.: Pathogenese und Serologie des Morbus
haemolyticus neonatorum.
"Monatskurse für ärztliche Fortbildung" 17, 348 - 370 (1967).
Sonderdruck CILAG - CHEMIE

9. KRIEG, H.: Der Morbus haemolyticus neonatorum aus der Sicht des Geburtshelfers. "Monatskurse für ärztliche Fortbildung" 17, 348 - 370 (1967). Sonderdruck CILAG - CHEMIE.
10. LEVINE, P., ROBINSON, E.A., HERRINGTON, L.B. and SUSSMAN, L.N.: Second Example Of The Antibody For The High - Incidence Blood Factor Vel. Amer. J. of clin. Path. 25: 751 - 754 (1955).
11. LEVINE, P., WHITE, I.A. and STROUP, M.: Seven Ve^a (Vel) Negative Members in Three Generations of a Family. Transfusion 1: 111 - 115 (1961).
12. PROKOP, O.: Die menschlichen Blut - und Serumgruppen. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1971).
13. RACE, R.R. and SANGER, R.: Blood Groups in Man 5th ed. Blackwell Oxford (1968).
14. SPIELMANN, W., SEIDL, S., TEIXIDOR, D. und WEISSMANN, I.: Zwei Geschwister mit Anti - Vel.Blut 15, 268 - 273 (1967).
15. STICKEL, P. and BROWN, W.G. and JACK, I.A.: Two Sisters Lacking the Blood Group Antigen Vel. Vox. Sang.6: 293 - 297 (1961).
16. SUSSMAN, L.N. et MILLER, E.B.: Un Nouveau Facteur Sanguin "Vel". Rev. Hémat. 7: 368 - 371 (1952).
17. SUSSMAN, L.N.: Current Status of the Vel Blood Group System. Transfusion 2: 163 - 171 (1962).
18. WHITE, I.A. and REINERT, I.: A Family with Five $VeVe$ Individuals. Transfusion 2: 269 - 270 (1962).

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 23. Dezember 1948 als viertes von insgesamt sechs Kindern des Universitätsprofessors Dr. med. Julius Ries und seiner Ehefrau Dr. med. Maria Ries in München geboren.

In München besuchte ich von 1955 - 59 die Volksschule an der Werdenfelsstraße und von 1959 - 68 das Ludwigs-Gymnasium (humanistisches Gymnasium). 1968 erlangte ich dort das Abiturzeugnis. Von 1968 - 74 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Humanmedizin. Im Januar 1974 reichte ich hier den Antrag auf Zulassung zur ärztlichen Prüfung ein, die ich dann am 20.6.1974 bestand.

